Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Haffner

Weckversuche mit Stoffen der Benzedrinreihe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin,
Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Herbert Frösner
aus Rottweil

1939

Buchdruckerei Karl Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Weckversuche mit Stoffen der Benzedrinreihe.

Die unerwartet starke und anhaltende zentrale stimulierende Wirkung des Benzedrins ist bisher, soweit die Literatur erkennen läßt, noch nie systematisch als Weckmittel bei tiefergehenden Narkosen untersucht und angewandt worden. Im Anschluß an Versuche des hiesigen Instituts über die Wirksamkeit einiger Homologen des Benzedrins, wurde in der vorliegenden Arbeit die antinarkotische Wirkung dieser Stoffe gegenüber Veronal vergleichend untersucht. Vergleichsweise wurden die Versuche noch auf Coffein und Pikrotoxin ausgedehnt.

Die Versuche wurden in der Hauptsache an Mäusen mit subcutaner Injektion von Narkoticum und Weckmittel durchgeführt, wobei in der ersten Versuchsfolge Narkoticum und Weckmittel gleichzeitig, in der zweiten das Weckmittel erst nach Eintritt der Narkose appliziert wurde. Zum Schluß wurde noch in einer dritten Versuchsfolge die Wirkung von Benzedrin und Butedrin an Kaninchen bei intravenöser Applikation untersucht.

Bei den zur Prüfung gelangten Benzedrinverwandten handelt es sich um folgende Verbindungen, die in Form ihrer schwefelsauren Salze zur Verfügung standen:

Benzedrin = Phenyl-isopropyl-amin : CH_2-CH-CH_3 (C$_6$H$_5$, NH_2)

Butedrin = Phenyl-isobutyl-amin : CH_3-CH-CH-CH_3 (C$_6$H$_5$, NH_2)

Phenyl-isoamyl-amin : CH_3-CH_2-CH-CH-CH_3 (C$_6$H$_5$, NH_2)

Ephedrin = Phenyl-isopropanol-amin : CH . OH-CH-CH_3 (C$_6$H$_5$, NH_2)

Phenyl-benzyl-carbamin.

Das Veronal wurde in Form seines Natriumsalzes angewandt.

Erste Versuchsfolge.

Die erste Versuchsfolge stellt sich die Aufgabe an Mäusen zu untersuchen, inwieweit Veronal durch gleichzeitige Applikation eines Weckmittels verhindert würde seine Wirkung zu entfalten, insbesondere eine solche schwererer Art (z. B. Bauch- und Seitenlage). Die Applikation der Substanzen, und zwar Veronal und Weckmittel in einer Spritze gemischt, geschah subcutan am Rücken mit Einstich in die Nackenfalte.

Versuchsanordnung.

Durch Vorversuche wurde jeweils die Konzentration bestimmt, mit der bei den einzelnen Substanzen am besten gearbeitet werden konnte. Es war dies die, bei der die Flüssigkeitsmenge, in der Veronal und Weckmittel gelöst waren, nicht weniger als 0,75 mal und nicht mehr als 2,0 mal $^1/_{100}$ ccm auf 1 Gramm des Körpergewichts der Maus bezogen betrug. Bei Veronal bewährte sich eine 2%-Lösung am besten. Für die Weckmittel sind die entsprechenden Zahlen unten angeführt.,

Es war anzunehmen, daß verschiedene Veronaldosen auch verschiedene Dosen des Analepticums zur optimalen Gegenwirkung erfordern würden. Deshalb wurden Versuchsreihen, in der Regel zu je sechs Mäusen, gebildet. Innerhalb einer solchen Reihe erhielt dann jedes Tier dieselbe Veronaldosis, wogegen das Analepticum in steigenden Dosen angewandt wurde.

Als Weckmittel wurden benutzt:

Pikrotoxin	in	der	Konzentration	von	0,05%
Coffein	„	„	„	„	2,0 %
Ephedrin	„	„	„	„	1,0 %
Benzedrin	„	„	„	„	0,25%

Vorausgeschickt seien die reinen Veronalwirkungen an Mäusen, die bei genügend starken Dosen (0,4 mg/g Gewicht, manchmal auch schon mit 0,25 mg/g) folgenden Ablauf zeigen: Wenige Minuten nach der Injektion des Mittels kommen die Tiere in ein Excitationsstadium, das sich in beschleunigter Atmung und Bewegungsdrang äußert. Die in diesem Stadium ausgeführten Bewegungen werden dann immer schwerfälliger und plumper. Das damit erreichte Stadium der Ataxie geht fließend in das der Bauchlage über, das von Krämpfen unterbrochen wird, deren Intensität immer geringer wird. Versucht man jetzt die Tiere auf die Flanke zu legen, so ertragen sie diese Stellung, reagieren aber auf Kneifen in den Schwanz noch mit Abwehrbewegungen, die anfänglich

einen noch stark krampfartigen Charakter haben. Nach meist längerer Dauer werden auch diese schwächer; das Stadium der Seitenlage mit erhaltenen Reflexen geht damit in das der Reflexlosigkeit über. In diesem verharren die Tiere, sofern die Dosen nicht übermäßig hoch gewählt sind, sehr lange bis der Tod es beendet.

Bei niederen Dosen werden nur die anfänglichen Stadien erreicht, worauf diese rückläufig bis zum Normalsein nocheinmal durchgemacht werden. Es verursacht die Dosis von 0,05 mg/g Körpergewicht immer das Ataxiestadium. Bei 0,1 mg liegt die Wirkung zwischen dem Ataxiestadium und dem der Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, bei 0,15 mg zwischen dem Ataxiestadium und dem der Reflexlosigkeit und bei 0,2 mg schon zwischen dem der Bauchlage und einem beinahe tödlichen Zustand, der bei 0,25 mg schon erreicht werden kann. Bei 0,3 mg kommt das Tier mindestens in den Zustand der Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, bei 0,35 mg in den der Reflexlosigkeit. 0,4 mg sind in jedem Falle tödlich.

Krämpfe sind ab 0,2 mg möglich, treten aber in der Regel erst bei Dosen oberhalb 0,25 mg auf.
(Vergleiche hierzu die in der Tabelle 1, Seite 7, zusammengestellten Versuchsaufzeichnungen!)

Versuchsergebnisse.

1. Pikrotoxin (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 8, Tabelle 2).

Bei den verwendeten Versuchsobjekten, den Mäusen, erwies sich Pikrotoxin als wenig brauchbar zur Verhinderung von Veronalwirkungen, ja wegen der leichter ausgelösten Krampferscheinungen als schädlich. Die Mäuse bekommen schon bei 0,05 mg/g Veronal und 0,0025 mg/g Pikrotoxin Krämpfe. Diese treten bei 0,15 mg Veronal schon mit 0,00125 mg Pikrotoxin auf. Die sonstigen Wirkungen liegen gleichmäßig verteilt im Bereich der Reaktionsvariationen der reinen Veronaltiere. Die bei mittleren Veronaldosen nicht mehr krampferregende Pikrotoxinmenge von 0,00062 mg ist zu schwach um eine brauchbare Weckwirkung auszuüben.

2. Coffein (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 9, Tabelle 3).

Coffein kann in Dosen von 0,025 mg bei Veronalmengen unter 0,1 mg das Rauschstadium verhindern, bei 0,15 mg Veronal jedoch nicht mehr, auch nicht wenn die Coffeindosis erhöht wird. Die Wirkung liegt hier zwischen dem Ataxiestadium und dem der Seitenlage mit erhaltenen Reflexen. Bei 0,2 mg Veronal und 0,05 mg Coffein liegt

sie zwischen Ataxie und Seitenlage mit erhaltenen Reflexen und bei 0,3 mg Veronal und der gleichen Coffeinmenge wie vorher immer bei Seitenlage mit erhaltenen Reflexen. Krampferscheinungen sehen wir schon bei 0,15 mg Veronal und 0,05 mg Coffein.

Im Ganzen gesehen haben wir bei niederen Veronaldosen einen Erfolg, während bei mittleren Dosen die Wirkungen durchschnittlich den schwächsten der Reaktionsbreite entsprechender reiner Veronaltiere gleichen.

3. Ephedrin (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 10, Tab. 4).

Bei Ephedrin fällt sofort die Gleichmäßigkeit der Wirkung auf, die nahezu keine Variationen bei gleichen Veronaldosen zeigt. Auch ist bei niederen und mittleren Veronaldosen bis 0,2 mg die Wirkung nahezu gleich, ob 0,0125 mg, 0,025 mg oder 0;05 mg Ephedrin zugeführt werden. Geht man mit Veronal in die Höhe, so scheidet 0,0125 mg Ephedrin als zu schwach, 0,05 als krampfauslösend aus, und mit 0,025 mg kann bei 0,25 mg Veronal die Ataxie und meist die Bauchlage nicht verhindert werden, ebenso bei 0,3 mg Veronal nicht die Seitenlage mit erhaltenen Reflexen.

4. Benzedrin (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 11, Tab. 5).

Die schon bei Ephedrin hervorgehobene Gleichmäßigkeit der Wirkung und die Dosenbreite ist bei Benzedrin noch erheblich ausgeprägter zu finden. Die besten Erfolge gibt 0,0062 mg/g Benzedrin. Wie bei Ephedrin wird auch hier bis zu 0,2 mg Veronal mit der genannten Benzedrinmenge die Ataxie verhindert. Dann läßt aber ebenfalls die Wirkung nach, wenngleich nicht so stark wie bei Ephedrin, so daß bei 0,25 mg Veronal nur das Ataxiestadium und bei 0,3 mg nur zum Teil das der Bauchlage erreicht wird. Denselben Erfolg haben wir bei 0,3 mg Veronal schon mit 0,0025 mg Benzedrin mit dem Vorteil einer geringeren Krampfneigung. Die Dosenbreite, die wir bei Ephedrin kennen gelernt haben, ist dem Benzedrin gleichfalls eigen, und hat hier auch für etwas höhere Veronaldosen Gültigkeit. Bei Veronaldosen, bei denen durch Ephedrin und Benzedrin das Ataxiestadium vermieden worden ist, tritt an dessen Stelle ein Erregungsstadium, das bei Benzedrin einen wesentlich gutartigeren Charakter zeigt. In gewisser Uebereinstimmung damit steht, daß Krampfzustände, die bei der günstigsten Ephedrindosierung (0,025 mg) bei 0,2 mg Veronal auftreten, mit Benzedrin erst bei 0,25 mg Veronal beginnen.

Tabelle 1

Versuche mit **verschiedenen Veronaldosen.**

Nr.	Dosis in mg|g Gewicht	Excitation	Ataxie	Bauchlage	Seitenlage mit erh. Reflexen	Reflex-losigkeit	Tod	Wieder normal geworden
1.	0,05	+	+					+
2.		+	+					+
3.	0.075	+	+	+				+
4.		+	+					+
5.	0,1	+	+	+				+
6.		+	+	+				+
7.		+	+					+
8.	0,15	+	+	+	+	+		+
9.		+	+	+	+			+
10.		+	+	+	+			+
11.		+	+	+				+
12.		+	+	+				+
13.		+	+	+				+
14.		+	+	+				+
15.		+	+	+				+
16.		+	+					+
17.		+	+					+
18.		+	+					+
19.		+	+					+
20.	0,2	+	+	+K	+	+		+
21.		+	+K	+K	+			+
22.		+	+K	+K	+			+
23.		+	+K	+KK	+			+
24.		+	+	+K	+			+
25.		+	+	+K				+
26.		+	+KK	+KK				+
27.		+	+	+K				+
28.	0,25	+	+K	+KK	+KK	+	+	–
29.		+	+K	+KK	+KK	+		+
30.		+	+K	+KK	+KK	+		+
31.		+	+K	+KK	+K			+
32.	0,3	+	+K	+KK	+KK	+		–
33.		+	+K	+KKK	+KK	+		+
34.		+	+K	+K	+KK	+		+
35.		+	+K	+KKK	+KKK			+
36.		+	+K	+KK	+KK			+
37.	0,35	+	+K	+KK	+KKK	+	+	–
38		+	+K	+KKK	+KKK	+		+
39.		+	+KK	+KK	+KK	+		+
40.	0,4	+	+KKK	+KKK	+KKK	+	+	–
42.		+	+KKK	+KKK	+KKK	+	+	–

Anmerkung: In allen beigefügten Versuchsreihen bedeutet K ein Stadium der Krampfbereitschaft, KK auftretende Krämpfe und KKK solche besonders schweren Charakers

Tabelle 2

Versuche: Gemeinsame Injektion von **Veronal und Pikrotoxin.**

Nr.	Dosis in mg/g Gewicht	Excitation	Ataxie	Bauchlage	Seitenlage mit erh., Reflexen	Reflex-losigkeit	Tod	Wieder normal geworden
	V. 0,05							
1.	P. 0,00062	+	+					+
2.	0,00125	+	+K					+
3.	0,0025	+	+KK					+
	V, 0,075							
4.	P. 0,0025	+	+KK	+KK				+
5.	0,00375	+K	+KK					+
6.	0,005	+K	+KK					+
	V. 0,1							
7.	P. 0,00062	+	+K	+				+
8.	0,00125	+	+K	+K				+
9.	0,0025	+	+KK	+KK				+
	V, 0,15							
	P. 0,00062	+	+K	+K	+K			+
10.		+	+K	+K				+
11.	0,00125	+	+K	+KK	+K			+
12.		+	+KK	+KK	+K			+
13.		+	+KK	+KK				+
14.		+	+KK					+
15.	0,0025	+K	+KKK	+KK				+
16.								
	V. 0,2							
17.	P 0,00062	+	+KK	+KK	+KK			+
18.		+	+K	+KK	+KK	+		+
19.	0,00125	+	+KK	+KK	+KK			+
20.	0,0025	+	+KK	+KKK	+KK			+
21.	0,00375	+K	+KKK	+KKK	+KK	+		+
22.	0,005	+K	+KKK	+KKK	+KKK	+		+

Tabelle 3

Versuche: Gemeinsame Injektion von **Veronal und Coffein.**

Nr.	Dosis in mg/g Gewicht	Excitation	Ataxie	Bauchlage	Seitenlage mit erh. Reflexion	Reflex-losigkeit	Tod	Wieder normal geworden
	V. 0,05							
1.	C. 0,025	+						+
2.	0,05	+						+
	V. 0,1							
3.	C. 0,025	+						+
4.	0,05	+						+
	V. 0,15							
5.	C. 0,025	+	+K					+
6.		+	+K					+
7.		+	+K					+
8.	0,05	+	+K	+KK	+K			+
9.		+	+K	+K				+
10.		+	+K	+K				+
	V. 0,2							
11.	C. 0,025	+	+K	+K	+K			+
12.		+	+K	+K				+
13.		+	+K					+
14.	0,05	+	+K	+KK				+
13.	0,1	+	+KK	+KK	+K			+
16.		+	+KK	+KK	+K			+
17.		+	+KK	+KK				+
18.	0,2	+	+KK	+KK				+
	V. 0,3							
19.	C. 0,025	+	+K	+KK	+K	+		+
29.		+	+K	+KK	+K			+
21.		+	+KK	+KK	+K			+
22.	0,05	+	+KK	+KK	+KK			+
23.		+	+KK	+KK	+KK			+
24.	0,1	+K	+KKK	+KK	+KK			+
25.		+K	+KKK	+KK	+KK			+
26.		+K	+KKK	+KK	+KK			+
27.		+K	+KKK	+KK				+

Tabelle 4

Versuche: Gemeinsame Injektion von **Veronal und Ephedrin.**

Nr.	Dosis in mg|g Gewicht	Excitation	Ataxie	Bauchlage	Seitenlage mit erh. Reflexen	Reflex-losigkeit	Tod	Wieder normal geworden
	V. 0,05							
1.	E. 0,0125	+						+
2.	0,025	+						+
	V. 0,1							
3.	E. 0,0125	+						+
4.	0,025	+						+
	V. 0,15							
3.	E. 0,0125	+						+
6.		+						+
7.	0,025	+						+
8.		+						+
9.	0,05	+K						+
10.		+K						+
	V. 0,2							
11.	E. 0,025	+K						+
12.		+K						+
	V. 0,25							
13.	E. 0,0125	+	+	+	+			+
14.	0,025	+K	+K	+				+
15.		+K	+K	+K				+
16.		+K	+K					+
17.	0,05	+K	+KK					+
	V. 0,3							
18.	E. 0.025	+K	+K	+K	+			+
19.		+K	+KK	+K	+			+
20.	0,05	+KK	+KK	+KK	+K			+
21.		+K	+KK	+KK	+K			+

Tabelle 5

Versuche: Gemeinsame Injektion von **Veronal und Benzedrin.**

Nr.	Dosis in mg|g Gewicht	Excitation	Ataxie	Bauchlage	Seitenlage mit erh. Reflexen	Reflex-losigkeit	Tod	Wieder normal geworden
	V. 0,1							
1.	B. 0,0062	+						+
2.	0,0125	+						+
	V. 0,15							
3.	B. 0,0062	+						+
4.		+						+
5.		+						+
6.	0,0125	+						+
	V. 0,2							
7.	B. 0,0062	+						+
8.		+						+
	V. 0,25							
9	B. 0,0062	+	+K					+
10.		+	+K					+
11.	0,0125	+	+K					+
12.	0,025	+K	+K					+
	V. 0,3							
13.	B. 0,00125	+	+K	+K	+K			+
14.		+	+K	+K	+			+
15.	0,0025	+	+K	+K	+K			+
16.		+	+K	+K	+			+
17.	0,005	+	+K	+K				+
18.	0,0062	+K	+KK	+K	+K			+
19.		+K	+K	+K				+
20.	0,0125	+K	+KK	+KK	+K			+
21.		+K	+KK	+KK				+

Ergebnis der ersten Versuchsfolge.

Es ergibt sich, daß es möglich ist durch Beifügen eines Weckmittels zu einer Veronalgabe den Eintritt der sonst durch das Veronal erzeugten Bauch- und Seitenlage zu verhindern, sofern die Veronaldosen eine gewisse Höhe nicht überschreiten.

Als Bestes der durchgeprüften Mittel hat sich Benzedrin bewährt.

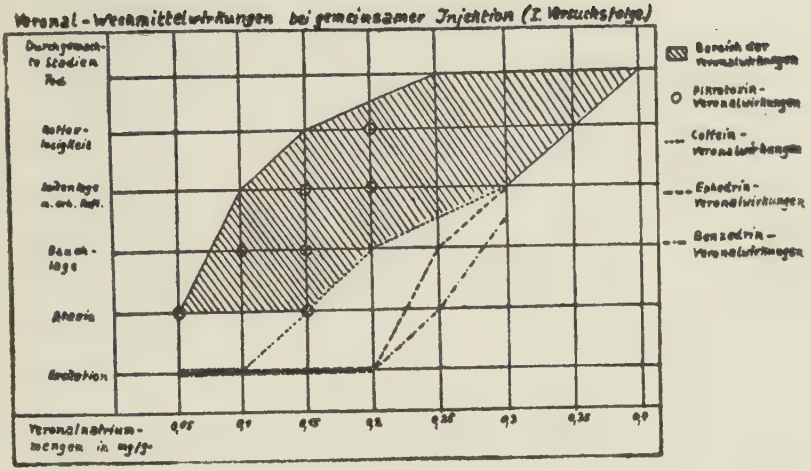
Eine Zusammenstellung der bei verschiedenen Veronaldosen jeweils optimal wirkenden Dosen der durchgeprüften Analeptica, desgleichen ihrer die ersten toxischen Erscheinungen (Krampfbereitschaft und Krämpfe) auslösenden Dosen, ist in der folgenden Tabelle 6 wiedergegeben. (Alle Angaben in mg/g Gewicht!).

Tabelle 6.

	Pikrotoxin:		Coffein:		Ephedrin:		Benzedrin:	
Veronaldosen:	Opt.	Tox.	Opt.	Tox.	Opt.	Tox.	Opt.	Tox.
0,05	—	0,0025	0,025		0,0125		0,0062	
0,1	—	0,00125	0,023		0,0125		0,0062	
0,15	—	0,00062	0,025	0,05	0,0125	0,05	0,0062	
0,2	—	0,00062	0,025	0,05	0,025		0,0062	
0,25	—				0,025	0,05	0,0062	0,025
0,3	—		0,025	0,025	0,025	0,025	0,0025	0,0125

Die mit der jeweils optimalen Dosis erreichten Erfolge sind ausserdem auf der nachfolgenden Skizze veranschaulicht. Auf der Waagrechten sind in ihr die Veronaldosen, auf der Senkrechten die von den den Tieren erreichten Stadien eingetragen.

Die schraffierte Fläche umschließt den Bezirk, innerhalb dessen die Wirkungen bei reinen Veronaltieren gestreut haben (vgl. Seite 3). Bei Coffein, Ephedrin, und Benzedrin wurden jeweils die Punkte der mit den optimalen Dosen erreichten Wirkungen, oder bei gleichmäßiger Streuung innerhalb gleicher Dosen die in der geometrischen Mitte liegenden Punkte miteinander verbunden. Die so entstandenen Kurveñ veranschaulichen klar bis zu welchen Veronaldosen mit den durchgeprüften Mitteln der Eintritt der Narkosewirkung verhindert werden kann. Da man bei Pikrotoxin nach den bisherigen Darlegungen von einer optimal wirkenden Dosis nicht sprechen kann, so war hier keine Möglichkeit seine Wirkung in einer Kurve darzustellen. Es wurden deshalb alle Punkte, auf die ein oder mehrere Wirkungen, auch verschiedener Dosen des Analepticums, fielen, durch einen schwarzen Punkt kenntlich gemacht — mit dem Ergebnis, daß alle innerhalb des Veronalbezirkes liegen.



Zweite Versuchsfolge.

Die zweite Versuchsfolge sucht zu klären, inwieweit sich bei einer Maus Veronalwirkungen durch nachträgliche Injektion eines Weckmittels (subcutan am Rücken) abkürzen oder aufheben ließen. Die Versuche erstreckten sich auf die bisher schon angewandten Mittel Pikrotoxin, Coffein, Ephedrin und Benzedrin; dazu kamen noch Butedrin, Phenyl-benzyl-carbamin und Phenyl-isoamyl-amin.

Versuchsanordnung.

Da Vorversuche ergaben, daß das Verhalten und die Zeitdauer der einzelnen von den Mäusen durchgemachten Veronalwirkungen individuell außerordentlich verschieden waren, konnte die bisherige Anordnung nicht beibehalten werden. Von der sich im Versuch als richtig erweisenden Annahme ausgehend, daß diejenigen Mäuse, bei denen die Zeit, die zwischen Veronalinjektion und dem Eintritt der Seitenlage liegt, gleich ist, auch in ihrem weiteren Verhalten einen annähernd gleichen Wirkungsablauf zeigen dürften, wurden einer größeren Anzahl von Tieren gleichzeitig (soweit dies technisch möglich war) die Veronalmenge verabfolgt. Für die Vergleichsversuche verschiedener Mittel untereinander, oder verschiedener Dosen des gleichen Mittels, wurden dann immer solche Tiere zu einer Versuchsreihe zusammengestellt, bei denen die Seiten-

lage annähernd zur gleichen Zeit eingetreten war. 45 Minuten nach diesem Zeitpunkt wurde dann das Weckmittel injiziert.

Vorausgeschickt seien die Konzentrationen der Substanzen, mit denen bei den Versuchen gearbeitet wurde; gleichfalls sind ihre tödlichen Dosen an Normalmäusen angeführt.

Pikrotoxin	0,05 %,	0,005 mg/g	Butedrin	0,2 %,	0,3 mg/g
Coffein	2,0 %,	0,4 „	Phenyl-benzyl-carbamin	0,2 %,	0,2 „
Ephedrin	1,0 %,	0,6 „	Phenyl-isoamyl-amin	0,2 %,	0,3 „
Benzedrin	0,1 %,	0,2 „			

Als Testobjekte für die Versuche wurden Tiere genommen, denen 0,25 mg Veronal pro Gramm Körpergewicht 2%ig in physiologischer NaCl-Lösung gelöst subcutan injiziert worden war.

Die durchschnittlichen Zeiten der von einem solchen Tier durchgemachten Wirkungsstadien (Versuchsaufzeichnungen auf Tabelle 7, Seite 19) sind etwa folgende: 5 Minuten nach der Injektion kommt das Tier in das Erregungsstadium, das etwa 10 Minuten andauert. Das dann folgende Stadium der Ataxie geht fließend in das der Bauchlage über, welches etwa 40 Minuten nach der Injektion erreicht wird und sehr verschieden, 10 Minuten bis 2 Stunden, dauern kann. Es wird häufig von Krämpfen unterbrochen, bis dann die Maus Seitenlage erträgt. Diese dauert dann 2—7 Stunden. In der ersten halben Stunde wird auch sie von kurzdauernden Krämpfen unterbrochen; auch krümmt sich die Maus und bewegt die Extremitäten, wenn sie kräftig in den Schwanz gekniffen wird. Die Zeiten beim Wiederaufwachen gehen individuell sehr auseinander; doch kann man sagen, daß in der Regel 6 Stunden, spätestens 7 Stunden, nach den ersten Zeichen des Rückgangs der Narkose alle Mäuse wieder normal sind. Vor diesem Zeitpunkt verharren sie relativ lange (1—5 Stunden) in einem Stadium erregter Atmung und leichter Ataxie.

Eine Sonderstellung nehmen einige Versuche ein, die den Veronal/Benzedrinversuchen angefügt sind, indem hier mit erheblich höheren Dosen und kürzeren Injektionsabständen von Veronal und Weckmittel gearbeitet wurde. Das Nähere ist dort beschrieben.

Versuchsergebnisse.

1. **Pikrotoxin** (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 20, Tabelle 8).

Pikrotoxin erwies sich wie bei der ersten Versuchsfolge wenig geeignet eine Veronalwirkung abzukürzen oder aufzuheben. Die Dosis 0,00125

mg/g erwies sich zu schwach, und höhere Dosen verursachten bereits toxische Wirkungen in Form von Krämpfen.

2. Coffein (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 21, Tabelle 9).

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei Coffein, bei dem durch die Dosis von 0,05 mg/g allerdings erreicht werden kann, daß das Tier etwa 3 Stunden nach der Injektion in ein Erregungsstadium mit noch leicht ataktischen Erscheinungen kommt; in dem es aber so lange verharrt, daß es nicht vor der Zeit, mit einem reinen Veronaltier verglichen, wieder als normal bezeichnet werden kann. Eine höhere Dosis wirkt durch Krämpfe wieder toxisch.

3. Ephedrin (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 22, Tabelle 10).

Hier wird das ataktische Erregungsstadium bei der Dosis 0,05 mg/g schon nach 2 Stunden erreicht, jedoch verschlechtert sich der Zustand nach etwa 1—3 Stunden wieder bis zur Bauchlage, in der das Tier eine gewisse Schreckhaftigkeit zeigt. Höhere Dosen wirken toxisch, ab 0,1 mg krampferregend in dem Stadium, das dem oben erwähnten Erregungsstadium entspricht. Eine Abkürzung des Zustandes insgesamt tritt nicht ein.

4. Benzedrin (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 23, Tabelle 11).

Wie bei der ersten Versuchsfolge werden auch hier mit Benzedrin die besten Wirkungen erzielt. Die kleinste wirksame Dosis ist 0,0025 mg/g, bei der eineinhalb Stunden nach der Injektion das Ataxiestadium erreicht wird, von dem aus sich der Zustand gleichmäßig bessert, bis nach weiteren 7 Stunden die Maus wieder normal ist. Bei der Dosis 0,005 mg gelangt sie gar schon nach einer halben Stunde in das Ataxiestadium und ist nach weiteren viereinhalb Stunden wieder normal. Bessere Ergebnisse sind durch Erhöhung der Dosen nicht zu erreichen. Die Ataxie bekommt dann einen erregteren Charakter, insbesondere durch beschleunigte Atmung; jedoch ist die Dosenbreite so groß, daß erst bei 0,015 mg von toxischen Wirkungen gesprochen werden kann. Krämpfe treten sogar erst bei 0,02 mg während der Bauchlage und im Anfang des Ataxiestadiums auf.

Wirkung des Benzedrins bei hohen Veronaldosen.

Von Interesse war nach den oben erzielten Benzedrinerfolgen eine Klärung der Benzedrinwirkungen bei höheren Veronaldosen. Deshalb wur-

den noch Versuche in dieser Richtung gemacht. (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 24, Tab. 12). Das Ergebnis war:

Bei 0,4 mg/g Veronal (gearbeitet wurde mit 0,4%iger Lösung) — also einer tödlichen Dosis — kann durch 0,01 mg Benzedrin, sofern es innerhalb der ersten halben Stunde nach dem Beginn der Reflexlosigkeit verabfolgt wird, erreicht werden, daß das Tier 5 Stunden nach der Injektion wieder wach wird, dann aber schwere Krämpfe durchmacht. Werden 0,015 mg/g Benzedrin genommen, so sind diese so schwer, daß das Tier später wieder, wahrscheinlich aus Erschöpfung, in das Stadium der Bauchlage kommt. Der weitere Verlauf bei der 0,01 mg-Benzedrindosis hängt davon ab, wann nach Eintritt der Reflexlosigkeit das Benzedrin gegeben wurde. War dies schon nach einer Viertelstunde, so bessert sich der Zustand so, daß nach weiteren 7 Stunden das Tier wieder normal ist; ausgenommen sind die hinteren Extremitäten, die eine völlige Lähmung zeigen, die erst nach weiteren 12 Stunden zurückgeht. Wurde das Benzedrin erst nach einer halben Stunde gegeben, so ist das Tier erst weitere 10 Stunden vom Wachwerden ab gerechnet wieder normal; ausgenommen sind auch hier die hinteren Extremitäten, bei denen jetzt die Lähmungserscheinungen erst im Verlauf der nächsten 3—4 Tage zurückgehen. Bei höheren Benzedrindosen (0,02 und 0,03 mg) verschiebt sich das Bild insofern, als zu den Veronalwirkungen hinzutretende Benzedrinschäden den Tod herbeiführen können. Der Unterschied zwischen den 15 und 30 Minuten nach dem Eintritt der Reflexlosigkeit injizierten Tiere im Rückgang der Lähmungen ist noch ausgeprägter insofern, als bei einigen der letzteren diese überhaupt nicht mehr zurückgehen.

Wirkungen, die ohne Benzedrin mit Sicherheit letal enden, können somit, wenn bereits Reflexlosigkeit eingetreten ist, nicht mehr rückgängig gemacht werden. Wird das Benzedrin vorher gegeben, so wird Reflexlosigkeit vermieden, und die Maus erholt sich wieder völlig.

5. Butedrin (Versuchsaufzeichnungen auf Seite 25, Tabelle 13).

Schwächer ist die Wirkung von Butedrin. Hier kann durch 0,015 mg/g bei einzelnen Tieren nach eineinhalb Stunden Ataxie erreicht werden, doch bessert sich dann der Zustand lange Zeit nicht mehr. Dem Wiederlebhaftwerden scheint kein völliges Wach- und Klarwerden im Gehirn paralell zu gehen. Normal wird die Maus nicht vor dem Veronaltier. Bei der Dosis 0,025 mg wird das Tier nach einer Stunde ataktisch und ist nach weiteren $4^1/_2$—5 Stunden normal — also keine große Ver-

besserung verglichen mit dem Veronaltier. Auch hier läßt sich deutlich feststellen, daß die Art der Wirkung verschieden ist von der des Benzedrins. Zu klären, ob dies auch für das Kaninchen als Versuchstier gilt, ist Aufgabe der dritten Versuchsfolge. Krämpfe im Ataxiestadium treten bei Butedrin mit 0,03 mg/g auf.

6. Phenyl-benzyl-carbamin

(Versuchsaufzeichnungen auf Seite 26 Tabelle 14).

Phenyl-benzyl-carbamin hat eine noch schwächere Wirkung. Die krampferregende Dosis ist 0,0075 mg/g; bei Unterschreitung ist eine Weckwirkung überhaupt nicht vorhanden. Die Krämpfe gleichen in ihrer Qualität den durch Benzedrin hervorgerufenen.

7. Phenyl-isoamyl-amin

(Versuchsaufzeichnungen auf Seite 27 Tabelle 15).

Bei Phenyl-isoamyl-amin tritt bei 0,02 mg/g nach 2 Stunden die Ataxie ein, worauf sich der Zustand wieder verschlimmert. Die Tiere werden gleichzeitig mit den Veronaltieren wieder normal. 0,03 mg ist schon Krampfdosis. Die Krämpfe haben hier den Charakter der Butedrinkrämpfe.

Tabelle 7.

Versuche mit 0,25 mg/g Veronal.

Nr.	Zeit b. erste Wirkung	Excit. u. Ataxie	Bauchlage	Seitenlage m. Reflex.	Bauchlage	Excit. u. Ataxie	Wieder naeh tnjekt.	normal nach Rückgang d. Nark.
	Std. Min.	St. Min.	St. Min.	St. Min.	St. Min.	8t. Min.	St. Min.	Std. Min.
1.	5	30 K	10 KK	2 30 KK	1 45 K	4 45	9 45	6 30
2.	5	25 K	15 KK	1 45 KK	2 15 K	5 00	9 45	7 15
3.	5	45 K	35 KK	7 20 KK	2 00 K	1 00	11 45	3 00
4.	5	40 K	1 50 K	2 10 K	30	5 00	10 10	5 30
5.	5	35 K	25 KK	4 15 KK	1 30	4 00	10 50	5 30

Tabelle 8

Weckversuche mit **Pikrotoxin** aus 45 Min. dauernder Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion		Pikrotoxin-Dosis	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose		Dauer d. Bauchlage		Dauer d. Ataxie u. Excitation		Tier wieder normal nach:	
	Std.	Min.	mg/g	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.
1.		40	0,00125	1	20	2	00	7	45 K	11	05
2.		35		2	00	1	10	3	00 K	7	10
3.		45		3	10	1	00	3	00 K	7	10
4.		45		2	40	1	30	2	35 K	6	40
5.		40		6	50	1	15	+		+	
6.		45		2	50	+		+		7	15
7.		40		6	05	+		+		+	
8.		30	0,0025	—		—		—		—	
9.		50		—		—		—		—	
10.		55		—		—		—		—	
11.	1	00		—		—		—		—	
12.	1	05		—		—		—		—	
13.		50	0,005	—		—		—		—	
14.		55		—		—		—		—	
15.	1	00		—		—		—		—	
16.		35		—		—		—		—	
17.		55		—		—		—		—	

Die mit + bezeichneten Stadien wurden erreicht, jedoch wurden die Zeiten nicht notiert. Die Tiere, bei denen das Zeichen — verwendet ist, waren 8 Stunden nach der Pikrotoxininjektion noch in Seitenlage von spontan wiederkehrenden Streckkrämpfen geschüttelt. In der Nacht anschließend, sind die meisten erfroren, der Rest zeigte noch dasselbe Verhalten wie am vorhergehenden Abend.

Tabelle 9

Weckversuche mit **Coffein** aus 45 Min. dauernder Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion	Coffein-Dosis	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose	Dauer d. Bauchlage	Dauer d. Ataxie u. Excitation	Tier wieder normal nach:
	Std. Min.	mg/g	Std. Min.	Std. Min.	Std. Min.	Std. Min.
1.	40	0,05	1 00	3 15	4 00 K	8 15
2.	45		1 35	2 00	4 30 K	8 05
3.	55		1 55	2 00 K	2 40 K	6 25
4.	1 05		1 45	1 00	3 45 K	6 30
5.	35	0,1	20	10 K	7 10 KK	7 40
6.	55		1 20	1 05 K	5 45 KK	8 10

Tabelle 10.

Weckversuche mit **Ephedrin** aus 45 Min. dauernder Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion	Ephedrin-Dosis	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose	Dauer d. Bauchlage	Dauer d. Ataxie u. Excitation	Tier wieder normal nach:
	Std. Min.	mg/g	Std. Min.	Std. Min.	Std. Min.	Std. Min
1.	40	0,025	20	3 00	4 00	7 20
2.	45		25	2 50	4 30	7 45
3.	45		1 30	2 15	4 30	8 15
4.	55		2 05	2 00	3 00	7 05
5.	1 20		1 10	2 00	5 00	8 10
6.	1 20		2 40	3 00	2 30	8 10
7.	30	0,05	2 00	15 u. 2 00 ')	45 u. 3 00 ")	8 00
8.	35		1 40	20 u. 1 00 ')	2 45 u. 2 15 ")	8 10
9.	10		1 45	15	4 45	6 45
10.	30	0,1	1 30	45	6 15 K	8 30
11.	35		1 25	45 K u. 1 00 K ')	2 45 K u. 2 15 ")	8 10
12.	45		1 25	10 u. 1 00 K ')	2 00 u. 2 30 ")	7 05
13.	30	0,15	1 50	25 KK	5 45 KK	8 00
14.	40		1 35	30 KK	5 45 KK	7 50
15.	45		1 45	5 KK	6 10 KK	8 00

') bedeutet, daß das Tier, nachdem es sich bereits im Ataxiestadium befunden hat, nochmals in das der Bauchlage zurückgefallen ist.

") bedeutet dann das Stadium der Ataxie, das sich an ') anschließt.

Tabelle 11.

Weckversuche mit **Benzedrin** aus 45 Min. dauernder Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion	Benzedrin-Dosis	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose		Dauer d. Bauchlage		Dauer d. Ataxie u. Excitation		Tier wieder normal nach:	
	Std. Min.	mg/g	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.
1.	30	0,0025	1	00		15	6	45	8	00
2.	35			55		5	6	55	7	55
3.	40			45		25	6	40	8	00
4.	35			40		15	6	00	6	55
5.	45		1	05	1	10	5	30	7	45
6.	40	0,005		30		5	4	45	5	20
7.	35			35		5	4	40	5	20
8.	40			30		5	6	45	5	20
9.	45			25		5	4	45	5	15
10.	45			30		5	4	40	5	15
11.	50			30		5	5	05	5	40
12.	25			40		30	4	30	5	40
13.	30			25		10	5	00	5	35
14.	40			25		5	5	00	5	30
15.	40			25		30	4	30	5	25
16.	45		2	50		30	3	20	6	50
17.	30	0,0075		20		25	4	40	5	25
18.	30			25		10	4	30	5	05
19.	40			35		10	5	10	5	55
20.	45			40		5	4	35	5	20
21.	25	0,01		20		25	4	00	4	45
22.	25			45		10	4	00	4	55
23.	35			20		5	3	40	4	05
24.	25	0,015		25		10K	3	40K	4	15
25.	30			25		5K	4	10K	4	40
26.	35			20		5	4	10K	4	35
27.	25	0,02		25		5K	5	15KK	5	45
28.	30			30		5KK	5	05KK	5	40
29.	40			30		5KK	5	25KK	6	00

Tabelle 12.

Weckversuche mit **Benzedrin** aus 15 und 30 Minuten dauernder Reflexlosigkeit, durch 0,4 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt d. Reflexlosigkeit	Inj. nach:	Benzedrin-Dosis	Nach Injektion d. Analepticums: Rückgang d. Nark.	Bauchlage	Ataxie u. Excitation	Rückgang d. Extremit.-Lähmungen	Wieder normal nach:
	St. Min.	St. Min.	mg/g	St. Min.	St. Min.	St. Min.	St. Min.	St. Min.
1.	25	15	0,01	1 50	2 45K	6 45KKK	10 00	21 20
2.	40	15		2 30	1 30K	7 00KKK	12 00	23 30
3.	35	30		1 55	2 20K	9 45KKK	72 00	86 00
4.	25	15	0,015	3 35	1 15KK u. 4 30KK')	1 00KKK 3 00KK")	48 00	61 00
5.	50	15		4 10	20KK u. 1 30KKK')	55KKK 7 00KKK")	nach 14 Std. Tod!	
6.	35	30		5 30	20KK u. 7 00KK')	55KKK 9 00K")	96 00	119 00
7.	30	15	0,02	8 15	15 00KKK	5 00KK	24 00	52 15
8.	1 00	15		nach 14 Stunden Tod!				
9.	35	30		5 25	1 30KK	21 00KKK	—	—
10.	30	15	0,03	6 15	1 00KKK	21 00KKK	24 00	52 15
11.	1 05	15		7 10	30KKK	18 00KKK	24 00	49 40
12.	40	30		nach 24 Stunden Tod!				
13.	30	15		6 15	1 00KK	nach 15 Stunden Tod!		
14.	40	30		7 50	18 00KKK	48 00KK	—	—

') und ") siehe Anmerkung Seite 20!

Tabelle 13.

Weckversuche mit **Butedrin** aus 45 Min. dauernder Seitenlage mit erhaltenen Reflexen, durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion	Butedrin-Dosis	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose		Dauer d. Bauchlage		Dauer d. Ataxie u. Excitation		Tier wieder normal nach:	
	Std. Min.	mg/g	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.
1.	25	0,01	2	10	1	00	4	30	7	40
2.	30		1	10	1	55	5	00	8	05
3.	35		2	15	1	15	4	30	8	00
4.	40		2	55	2	30	3	30	8	55
5.	45			35		10	5	35	6	20
6.	30	0,015	1	35		10	7	15	9	00
7.	35		1	05		5	6	45	7	55
8.	40		3	50	3	00	2	00	8	50
9.	45		1	10		35	8	00	9	45
10.	50		1	00	3	40	5	00	9	40
11.	45	0,02	1	20	1	00	3	00	5	20
12.	1 05			50		45	5	25	7	00
13.	45	0,025		50		5	4	55 K	5	30
14.	1 05			20		15	4	25 K	5	00
15.	55	0,03		30		5 K	5	35 KK	6	10
16.	1 10			25		5 KK	5	55 KK	6	25
17.	55	0,04		25		5 K	7	40 KKK	8	10
18.	1 15			15		5 KK	8	30 KKK	8	50

Tabelle 14.

Weckversuche mit **Phenyl-benzyl-carbamin** aus 45 Min. dauernder Seitenlage m. erhalt. Reflexen, durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion		Phen.-benz.-carb-amin	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose		Dauer d. Bauch-lage		Dauer d. Ataxie u. Excitation		Tier wieder normal nach:	
	Std.	Min.	mg/g	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.
1.		25	0,00062	4	50	1	00	1	30	7	20
2.		35		1	40	1	30	4	30	7	40
3.		30	0,00125	5	45	1	00	1	30	8	15
4.		40		3	35		30	3	30	7	35
5		30	0,0025	2	45	1	30	3	30	7	45
6.		40		2	05		30	4	30	7	05
7.		55		3	05	4	30	2	00	9	35
8.	1	00		2	20	4	40	3	00	10	00
9.	1	30		2	30	3	00	3	15	8	45
10.		35	0,005	3	40	1	30	2	30	7	40
11.		40		2	55		55	2	45	6	35
12.		55		2	05	2	15	3	45	8	05
13.	1	05		2	15	3	40 KK	2	00 K	7	55
14.	1	35		1	20	1	05 K	6	15 K	8	40
15.		55	0,0075	2	15	4	30 KK	3	00 KK	9	45
16.	1	35		1	25	1	00 KK	6	00 KK	8	25
17.		45	0,01	1	35	5	00 KK	4	00 KK	10	35
18.	1	40		1	05	4	15 KK	5	00 KK	10	20
19.	1	00		3	00	4	00 KK	3	30 KK	10	30

Tabelle 15.

Weckversuche mit **Phenyl-isoamyl-amin** aus 45 Min. dauernder Seitenlage m. erhalt. Refl., durch 0,25 mg/g **Veronal** hervorgerufen.

Nr.	Eintritt der S. L. nach Ver. Injektion		Phenyl-isoamyl-amin-Dosis	Nach Injektion des Analepticums: Erste Zeichen d. Rückgangs der Narkose		Dauer d. Bauch-lage		Dauer d. Ataxie u. Excitation		Tier wieder normal nach:	
	Std.	Min.	mg/g	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.	Std.	Min.
1.		55	0,01		55	3	40	4	30	9	05
2.	1	05		3	55	3	00	3	00	9	55
3.		45		1	15	2	30	5	30	9	15
4.		45	0,02	1	05	1	15	2	45		
						u. 1	30')	u. 2	00")	8	35
5.		55		1	10		45	2	30		
						u. 1	30')	u. 2	00")	7	55
6.	1	15			45	1	40	2	35		
						u.	45')	u. 2	00")	7	45
7.	1	00	0,03	4	00	2	00 KK	3	00 K	9	00
8.		50			50	3	00 KK	3	00 KK		
						u. 1	00 KK')	2	00 K")	9	50
9.		45			35	3	30 KK	3	50 K	7	55
10.	1	05		3	55	3	00 KK	2	00 K	8	55
11.	1	10			40	4	10 KK	4	00 KK	8	50

') und ") siehe Anmerkung Seite 20!

Ergebnis der zweiten Versuchsfolge.

Die Dosen aller durchgeprüften Mittel, unter dem Gesichtspunkt ihrer ersten schwachen Weckwirkung, ihrer guten Wirkung, ihrer ersten toxischen Erscheinungen und noch nicht letaler Krampfwirkungen betrachtet, bei 45 Minuten dauernder durch 0,25 mg/g Veronal verursachter Seitenlage sind in der folgenden Tabelle 16 zusammengestellt.

Tabelle 16.

	Erste schwache Weck-Wirk.	Gute Weck-Wirkung	Erste tox. Erschein.	Krampf-Dosis (nicht letal)
Pikrotoxin	—	—	—	0,00125 mg/g
Coffein	0,05	—	—	0,075 „
Ephedrin	0,05	—	0,075	0,1 „
Benzedrin	0,0025	0,005	0,015	0,02 „
Butedrin	0,015	0,025	0,025	0,03 „
Phen.-benz.-carbamin	—	—	—	0,0075 „
Phen.-isoam.-amin	0,02	—	—	0,03 „

Wir sehen aus dieser Tabelle, daß Benzedrin sich auch hier bewährt, indem es als einziges Mittel eine große Breite zwischen der Dosis guter Wirkung und der toxischen zeigt.

Ueber die Wirkung des Benzedrins bei hohen für sich allein letal wirkenden Veronaldosen sei auf das Seite 17 und 18 Gesagte verwiesen.

Dritte Versuchsfolge.

Die dritte Versuchsfolge will an einem größeren Säugetier, dem Kaninchen, ein Wirkungsbild von Benzedrin und Butedrin aufstellen; dieses soll neben der Prüfung in quantitativer Hinsicht auch auf die qualitativen Unterschiede der Wirkungsweise beider Mittel eingehen, in einem Teil der Versuche am normalen Tier, im andern, analog den Versuchen

an Mäusen in der zweiten Versuchsreihe, an einem mit Veronal in tiefe Narkose versetzten Versuchstier.

Versuchsanordnung.

Die Applikation aller Mittel geschah mit einer Kanüle direkt in eine Ohrvene der Versuchstiere. In den Versuchen, deren Ergebnisse unter I beschrieben sind, wurde das jeweils zu prüfende Mittel einem normalen Tier beigebracht, entweder die zu erprobende Dosis auf einmal, oder in einigen Versuchen zu gleichen Teilen in gleichen Zeitabständen. Die unter II erreichten Versuchsergebnisse stammen von Tieren, die vorher durch 0,2 g/kg Körpergewicht Veronal, 10%ig in physiologischer NaCl-Lösung gelöst, in tiefe Narkose mit aufgehobenem Muskeltonus gebracht waren. Das Analepticum wurde dann 45 Minuten nach dem Veronal gegeben. Die Konzentration des Weckmittels wurde jeweils so gewählt, daß die zu injizierende Flüssigkeitsmenge zwischen 5 und 10 ccm betrug.

Versuchsergebnisse.

I.

Am normalen Kaninchen treten die ersten Wirkungen bei Benzedrin nach Injektion von 5 mg/kg, bei Butedrin von 10 mg/kg auf. Bei Benzedrin besteht eine Sensibilisierung gegenüber Umweltsereignissen. Das Tier ist sehr schreckhaft, zeigt eine beschleunigte Atmung und hat den Drang sich in seiner normalen Bewegungsweise auf dem Versuchstisch zu bewegen. Die Wirkung läßt nach 15 Minuten etwas nach, um dann etwa 5 Stunden gleichmäßig anzuhalten. Bei 10 mg Butedrin war die Wirkung mehr in einer Abkehr von der Außenwelt zu charakterisieren. Der Gedanke drängt sich dem Beobachter auf, daß das Tier möglicherweise die Krampfgefahr merke und deshalb an den Umweltsvorgängen desinteressiert sei. Der Kopf des Tieres vibriert stark, gleichzeitig geht auch Kot ab. Für kurze Zeit sind auch Bewegungen auf dem Versuchstisch festzustellen, die aber von unfreier Art sind. Schreckhaftigkeit mit Zeichen der Angst ist auch vorhanden. Die Intensität der Wirkung fällt ziemlich gleichmäßig ab und ist nach $1^1/_2$—2 Stunden gänzlich verschwunden.

Die kleinste durch Krampferregung toxisch wirkende Dosis liegt bei Benzedrin nahe der tödlichen Dosis, die 20 mg/kg beträgt.

Bei 15 mg sehen wir noch die gleichen Erscheinungen, die wir bei der Dosis der ersten Wirkungen kennen gelernt haben, nur in gesteigerter Form. Bei Butedrin liegt die toxische Dosis um 25 mg/kg. Hier befindet sich das Tier sofort nach der Injektion in einem leichten Krampfstadium. Mit zitternden Beinen und fliegendem Atem schafft sich das Tier auf dem Tisch herum, versteckt sich und flüchtet, wenn man es fassen will, und uriniert und defäkiert gleichzeitig. Die Wirkung dauert bei Benzedrin 5—6 Stunden, bei Butedrin 3—4 Stunden.

Die tödliche Dosis liegt bei Benzedrin, wenn die ganze Menge auf einmal verabfolgt wird, wie auch, wenn sie in fünfmaligen gleichen Einzeldosen in Abständen von 15 Minuten gegeben wird, bei 20 mg/kg. Bei Butedrin ist sie im ersten Fall 40 mg/kg, im zweiten 70mg/kg. Der Tod erfolgt bei Benzedrin unter stärksten Streckkrämpfen des ganzen Körpers, insbesondere der Extremitäten, wogegen bei Butedrin die Atemnot im Vordergrund steht und die Krämpfe lange nicht so das Bild beherrschen. Das Tier stirbt indem es mehrmals röchelnd nach Luft schnappt.

II.

Vorausgeschickt sei die Wirkung von 0,2 g/kg Veronal an einem Kaninchen:

Sofort nach der intravenösen Injektion wird das Tier schläfrig; es liegt breit auf dem Bauch und legt sich nach 10—15 Minuten auf die Seite, um im Verlauf der nächsten 5 Minuten jede Muskelspannung zu verlieren. Dieser Zustand dauert 7—8 Stunden, wonach der Muskeltonus wiederkehrt. Nach 10 Stunden bewegt das Tier die Beine wieder und nach 14 Stunden bewegt es sich auf dem Bauche mühsam fort. Richtig gehen kann es nach etwa 20 Stunden wieder, aber auch dann sind noch cerebrale Wirkungen sichtbar, die im Verlauf der nächsten 5 Stunden weitgehendst schwinden.

Dieses Verhalten ändert sich, wenn 45 Minuten nach dem Veronal Benzedrin oder Butedrin intravenös verabfolgt wir, so im Sinne einer Gegenwirkung, daß durch 8 mg/kg Benzedrin das Tier kurz wach wird und den Kopf bewegt, um dann in Seitenlage verharrend wieder in einen Zwangsschlaf zu versinken, aus dem es nur für einige Augenblicke weckbar ist. 10 mg wecken das Tier so, daß es für 5 Minuten den Oberkörper aufrichtet, den Kopf hält und völlig wach umhersieht; die Atmung ist dabei beschleunigt, und erregt. Bei Butedrin haben 7,5—10 mg/kg eine unmittelbare Weckwirkung, die aber geringer ist als bei Benzedrin. Das Tier verharrt in Seitenlage bei Wiederkehr des

Muskeltonus. Höhere Dosen wirken toxisch. Eine Abkürzung der normal 7—8 Stunden dauernden schweren Narkosewirkung um 3 Stunden zeigen 8 mg Benzedrin und 7,5 mg Butedrin. Die leichteren Wirkungen werden ebenfalls schneller überwunden, denn das Tier ist 12 Stunden nach der Injektion wieder nahezu normal. Diese Zeit kann bei Benzedrin infolge seiner anhaltenderen Wirkung durch 10 mg/kg noch auf 8 Stunden reduziert werden.

Erste toxische Erscheinungen der Veronaltiere in Form erhöhter Krampfbereitschaft haben wir bei Benzedrin höchstens in der Nähe der tödlichen Dosis. Butedrin jedoch zeigt bei 15 mg/kg schwerste ton.-klon. Krämpfe, vor allem in der Halsmuskulatur.

Die tödliche Dosis an Veronaltieren liegt bei Benzedrin bei 30 mg/kg Der Tod erfolgt unter ton.-klon. Krämpfen des ganzen Körpers. (Bemerkenswert ist, daß die tödl. Dosis am Normaltier kleiner ist).

Bei Butedrin ist sie 25 mg/kg, (am Normaltier dagegen 40 mg, also höher). Der Tod erfolgt meist am Schluß oder sofort nach der Injektinn unter feinschlägigen ton.klon. Krämpfen und röchelndem Schnappen nach Luft.

Zur besseren Uebersicht sind die angeführten Dosen in der folgenden Tabelle 17 zusammengestellt.

Tabelle 17.

I. Wirkung von Benzedrin und Butedrin am normalen Tier.

	Benzedrin	Butedrin
a) Erste Wirkungen	ab 5 mg/kg	10 mg/kg
b. Toxische Dosen (Krämpfe verursachend)	ab 15 „	25 „
c. Tödliche Dosis bei einmaliger Injektion	20 „	40 „
bei fünfmaliger Injektion	20 „	70 „

II. Wirkung von Benzedrin und Butedrin am tief narkotisierten Tier.

	Benzedrin	Butedrin
a. Erste Gegenwirkung (unmittelbar u. narkosekürzend)	8 mg/kg	7,5 mg/kg
b. Beste Gegenwirkung	ab 10 „	
c. Toxische Wirkung durch erhöhte Krampfbereitschaft	ab 25 „	15 „
d. Tödliche Dosis	30 „	25 „

Ergebnis der dritten Versuchsfolge.

Benzedrin erweist sich in den vorliegenden Versuchen als sehr brauchbarer Antagonist von Veronal. Es ist imstande ein tief narkotisiertes Tier sofort für kurze Zeit ins Bewußtsein zurückzubringen, ohne allerdings periphere Lähmungserscheinungen völlig aufheben zu können. Die Dauer aller Narkoseerscheinungen kann durch Benzedrin auf die Hälfte reduziert werden. Bemerkenswert ist, daß die kleinste gutwirkende Dosis auf ihr Vierfaches gesteigert werden kann, bis die ersten toxischen Erscheinungen auftreten. Auch beginnt die Toxizität und Letalität am narkotisierten Tier bei höheren Dosen als am normalen, was wohl als Zeichen einer weitgehenden antagonistischen Wirkung aufgefaßt werden kann.

Demgegenüber wirkt Butedrin wesentlich schwächer, insofern, als am stark narkotisierten Tier durch schwache Dosen wohl ein Weckerfolg erzielt werden kann, dieser aber weniger durchschlagend ist als bei Benzedrin. Steigern wir die Butedrindosis, so zeigen sich sofort toxische Wirkungen in erhöhter Krampfbereitschaft. Butedrin wirkt somit nur schwach antagonistisch gegen Veronal; eine starke Wirkungskomponente ist ihm synergistisch. Für letzteres spricht auch, daß hier die letale Dosis am Veronaltier kleiner ist als am normalen Tier.

Lebenslauf

Am 17. Dezember 1913 wurde ich als Sohn des Oberbaurats Gustav Frösner in Rottweil a. N. geboren. Ich besuchte das Gymnasium in Rottweil und die Realgymnasien in Ulm a. D. und Schwäb. Gmünd. Meine Reifeprüfung habe ich am 4. März 1933 in Gmünd abgelegt, und studierte dann in Tübingen, München und Kiel Medizin. Am 12. Mai 1939 habe ich in Tübingen das medizinische Staatsexamen bestanden.